

L2 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2001 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 115:99271 CA Full-text  
 TITLE: Pharmaceutical compositions containing  
 1-phenyl-2-aminoethanol derivatives as wound-  
 healing  
 agents  
 INVENTOR(S): Vaugon, Michel; Plassard, Jean Claude  
 PATENT ASSIGNEE(S): Boehringer Ingelheim France, Fr.  
 SOURCE: PCT Int. Appl., 34 pp.  
 CODEN: PIXXD2  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: French  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:

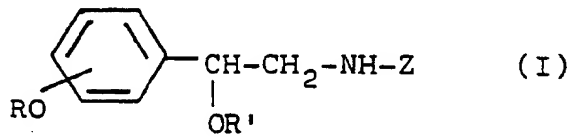
| PATENT NO.  | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE        |
|---|------|----------|-----------------|-------------|
| WO 9100088  | A1   | 19910110 | WO 1990-FR445   | 19900620 <- |
| W: AU, CA, JP, KR, US                                 |      |          |                 |             |
| RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LU, NL, SE    |      |          |                 |             |
| FR 2648709  | A1   | 19901228 | FR 1989-8374    | 19890623    |
| CA 2035470  | AA   | 19901224 | CA 1990-2035470 | 19900620    |
| AU 9059530  | A1   | 19910117 | AU 1990-59530   | 19900620    |
| EP 431154   | A1   | 19910612 | EP 1990-917787  | 19900620    |
| R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE |      |          |                 |             |
| JP 04501568   | T2   | 19920319 | JP 1990-509395  | 19900620    |
| PRIORITY APPLN. INFO.:                                |      |          | FR 1989-8374    | 19890623    |
|   |      |          | WO 1990-FR445   | 19900620    |

OTHER SOURCE(S): MARPAT 115:99271  
 AB Compns. containing the title derivs. I (R, R1 = H, C1-4 alkyl, PhCH2,  $\alpha$ -phenethyl; Z = C1-5 alkyl, C3-6 cycloalkyl) or their nontoxic addition salts are provided for wound healing and skin texture improvement compns. The compns. also contain a quaternary ammonium compound and may further contain tincture of Calendula. Thus, a composition containing bamethan sulfate 0.12, benzalkonium chloride 0.02, NaCl 2.6 g, Calendula tincture 0.5 and water to 100 mL considerably speeded wound healing.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|   |           |  |
|---|-----------|--|
| <b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b><br><b>A61K 31/135, 35/78, 7/48</b>   | <b>A1</b> | <b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 91/00088</b><br><b>(43) Date de publication internationale:</b> 10 janvier 1991 (10.01.91)   |
| <b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR90/00445<br><b>(22) Date de dépôt international:</b> 20 juin 1990 (20.06.90)<br><b>(30) Données relatives à la priorité:</b><br>89/08374 23 juin 1989 (23.06.89) FR<br><b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE [FR/FR]; 6, rue Léo-De-libes, F-75116 Paris (FR).<br><b>(72) Inventeurs; et</b><br><b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> VAUGON, Michel [FR/FR]; 3D, rue du 16ème et 22ème-Dragon, F-51100 Reims (FR). PLASSARD, Jean-Claude [FR/FR]; 7, rue Guillemillot, D-71160 Digoin (FR).<br><b>(74) Mandataire:</b> CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot & Autres, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).  |           | <b>(81) Etats désignés:</b> AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen)*, DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.<br><br><b>Publiée</b><br><i>Avec rapport de recherche internationale.</i><br><i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i> |
| <b>(54) Title:</b> NOVEL USE OF 1-PHENYL-2-AMINOETHANOL DERIVATIVES AS HEALING AGENTS<br><b>(54) Titre:</b> NOUVELLE UTILISATION DE DERIVES DE 1-PHENYL-2-AMINOETHANOL EN TANT QUE MOYENS CICATRISANTS<br><br><div style="text-align: center;">  <p>( I )</p> </div><br><b>(57) Abstract</b><br><p>The invention relates to a novel use in human or veterinary therapeutics on the one hand, and in cosmetic and dermo-pharmacology on the other, of a compound selected from the group consisting of a) 1-phenyl-2-aminoethanols of the formula (I), wherein R and R', identical or different, each represent a hydrogen atom, an alkyl group C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzyl or α-phenethyl, Z represents an alkyl group C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> or a cycloalkyl group C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, and b) their non-toxic additive salts. The novel use in therapeutics relates to the field of wound-healing and the novel use in cosmetics or dermopharmacology relates to the field of skin texture improvement.</p><br><b>(57) Abrégé</b><br><p>La présente invention a trait à une nouvelle utilisation en thérapeutique humaine ou vétérinaire, d'une part, et en cosmétique et dermopharmacie, d'autre part, d'un composé choisi parmi l'ensemble constitué par (a) les 1-phényl-2-aminoéthanol de formule (I), dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzyle ou α-phénéthyle, Z représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, et (b) leurs sels d'addition non-toxiques. La nouvelle utilisation en thérapeutique concerne le domaine de la cicatrisation des plaies et la nouvelle utilisation en cosmétique ou dermopharmacie concerne le domaine de l'amélioration de la texture de la peau.</p> |           |  |

### DESIGNATIONS DE "DE"

Jusqu'à nouvel avis, toute désignation de "DE" dans toute demande internationale dont la date de dépôt international est antérieure au 3 octobre 1990 a effet dans le territoire de la République fédérale d'Allemagne à l'exception du territoire de l'ancienne République démocratique allemande.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                                   |    |  |    |                       |
|----|-----------------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Autriche                          | ES | Espagne                                    | MC | Monaco                |
| AU | Australie                         | FI | Finlande                                   | MG | Madagascar            |
| BB | Barbade                           | FR | France                                     | ML | Mali                  |
| BE | Belgique                          | GA | Gabon                                      | MR | Mauritanie            |
| BF | Burkina Faso                      | GB | Royaume-Uni                                | MW | Malawi                |
| BG | Bulgarie                          | GR | Grèce                                      | NL | Pays-Bas              |
| BJ | Bénin                             | HU | Hongrie                                    | NO | Norvège               |
| BR | Brésil                            | IT | Italie                                     | RO | Roumanie              |
| CA | Canada                            | JP | Japon                                      | SD | Soudan                |
| CF | République Centrafricaine         | KP | République populaire démocratique de Corée | SE | Suède                 |
| CG | Congo                             | KR | République de Corée                        | SN | Sénégal               |
| CH | Suisse                            | LI | Liechtenstein                              | SU | Union soviétique      |
| CM | Cameroun                          | LK | Sri Lanka                                  | TD | Tchad                 |
| DE | Allemagne, République fédérale d' | LU | Luxembourg                                 | TG | Togo                  |
| DK | Danemark                          |    |  | US | Etats-Unis d'Amérique |

NOUVELLE UTILISATION DE DERIVES DE 1-PHENYL-2-AMINOETHANOL EN  
TANT QUE MOYENS CICATRISANTS

DOMAINE DE L'INVENTION

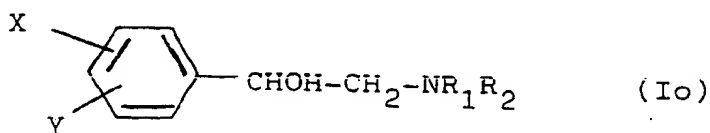
La présente invention a trait à une nouvelle utilisation en thérapeutique tant humaine que vétérinaire de dérivés de 1-phényl-2-aminoéthanol de formule I ci-après, où le noyau phényle  
5 comporte au moins un groupe hydroxyle éventuellement étherifié ou estérifié, en tant que moyens cicatrisants.

Elle concerne également une composition utile en thérapeutique vétérinaire, en thérapeutique humaine et, le cas échéant, en cosmétique et en dermopharmacie, renfermant au moins  
10 un tel dérivé en association avec un ammonium quaternaire et/ou un agent anti-inflammatoire.

Elle concerne enfin le procédé de préparation d'une telle composition.

15 ART ANTERIEUR

On sait que l'on a déjà décrits et proposés en thérapeutique humaine ou vétérinaire en tant qu'agents adrénergiques, sympathomimétiques et/ou actifs sur le système  
20 nerveux central (SNC), des dérivés de 1-phényl-2-aminoéthanol de formule



dans laquelle

X représente OH ou un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

Y représente H, OH ou un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X et Y fixés sur deux atomes de carbone adjacents du noyau phényle peuvent former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un groupe hydroxyalkyle, un groupe aralkyle, pipéronyle, 2-phényl-2-hydroxyéthyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> considérés ensemble pouvant former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe N-hétérocyclique saturé de 5 à 7 sommets tel que pyrrolidino, pipéridino, morpholino, thiomorpholino, pipérazino, 4-méthylpipérazino, 4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazino, 4-phénylpipérazino ou hexaméthylène-imino,

ainsi que leurs sels d'addition.

On connaît en particulier du Merck Index, 10<sup>e</sup> édition (1983), la norfénéfrine [cf pages 960-961; nomenclature systématique : 1-(3-hydroxyphényl)-2-aminoéthanol], l'octopamine [cf page 971 et US-A-2 585 988 ; nomenclature systématique : 1-(4-hydroxyphényl)-2-aminoéthanol], la normétanéphrine [cf page 962; nomenclature systématique : 1-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2-aminoéthanol], en tant que moyens adrénergiques utiles en thérapeutique humaine, d'une part, la norépinéphrine [cf page 960; nomenclature systématique : 1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-aminoéthanol], dont la forme 1 est présentée comme utile en thérapeutique humaine (en tant que moyen adrénergique) et en thérapeutique vétérinaire (en tant que moyen sympathomimétique), d'autre part, et le baméthan [cf page 138; nomenclature systématique : 1-(4-hydroxyphényl)-2-butylaminoéthanol], en tant que moyen vasodilatateur utile en thérapeutique humaine, d'autre part enfin.

Par ailleurs, d'autres produits de formule Io figurent dans les documents de brevet suivants :

- le brevet britannique GB-A-1 043 519 qui décrit des composés de formule Io, où X = OH ou alkoxy, Y = H,  $R_1 = C(CH_3)_3$  et  $R_2 = CH_3$ , en tant que moyens antidiurétiques;
- le brevet français FR-A-1 372 742 qui décrit le composé de formule Io, où X = 4-OCH<sub>3</sub>, Y = 3-OCH<sub>3</sub>,  $R_1 = C(CH_3)_3$  et  $R_2 = H$ , en tant qu'inhibiteur des récepteurs B-adrénergiques;
- le brevet français FR-B-2 460 668 qui décrit des composés de formule Io, où X = 4-OCH<sub>3</sub>, Y = H,  $R_1 =$  alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou p-CH<sub>2</sub>CHOH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-A (où A est H, CH<sub>3</sub> ou OCH<sub>3</sub>), et  $R_2 =$  alkyle en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> à chaîne hydrocarbonée ramifiée, pipéronyle ou 2-(1-hydroxy-1-phénylpropyle), en tant que moyens antidépresseurs ou vasodilatateurs;
- la demande de brevet britannique publiée GB-A-2 151 612 qui décrit des composés de formule Io, où X = OCH<sub>3</sub>, Y =  $R_1 = H$ , et  $R_2 =$  alkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, où ledit reste alkyle comporte une chaîne hydrocarbonée ramifiée, en tant qu'agents actifs sur le SNC (notamment, comme antidépresseurs ou sédatifs) ou le système cardiovasculaire (notamment comme vasodilatateurs).

On sait enfin que la kétansérine, qui répond à la nomenclature systématique de 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)pipéridino]-éthyl-(1H,3H)-quinazoline-2,4-dione (spécialité commercialisée sous le nom de marque de "SUFREXAL" par la société JANSEN) a donné de bons résultats en tant que moyen cicatrisant chez le cheval.

L'art antérieur précité ne décrit ni ne suggère l'utilisation des composés de formule Io en tant qu'agents cicatrisants pour le traitement des plaies chez l'homme et l'animal, d'une part, et en cosmétique ou dermopharmacie pour les soins de l'épiderme chez l'homme, d'autre part. De plus, les composés de formule I ci-après selon l'invention sont structurellement différents de la kétansérine précitée.

#### BUT DE L'INVENTION

On vient de trouver de façon surprenante que certains

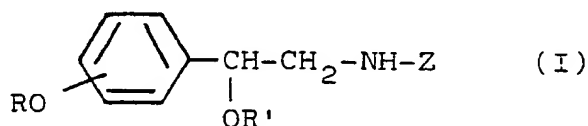
composés inclus dans la formule Io ci-dessus sont paticulièrement utiles en tant qu'agents cicatrisants, d'une part, et en tant qu'agents utiles en cosmétique et en dermopharmacie, d'autre part, quand ils sont administrés par voie topique.

Plus précisément suivant l'invention, on propose une nouvelle solution technique pour résoudre le problème de la cicatrisation des plaies. Cette nouvelle solution technique fait appel à des dérivés de 1-phényl-2-aminoéthanol de formule I ci-après.

#### OBJET DE L'INVENTION

Suivant un premier aspect de l'invention, on préconise, conformément à ladite solution technique, une nouvelle utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par

(a) les 1-phényl-2-aminoéthanols de formule



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzyle, ou  $\alpha$ -phénéthyle, Z représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, et

b) leurs sels d'addition non-toxiques,

pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique humaine et vétérinaire en tant qu'agent cicatrisant administré par voie locale sur une plaie.

Suivant un second aspect de l'invention, on préconise également une composition thérapeutique, utile tant chez l'homme que chez l'animal pour la cicatrisation des plaies, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable (i) au



moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition non-toxiques, et (ii) une substance choisie parmi les ammonium quaternaires, les agents anti-inflammatoires et leurs mélanges.

5 Suivant un troisième aspect de l'invention, on préconise en outre, un procédé de préparation de ladite composition.

Suivant encore un autre aspect de l'invention, on préconise l'utilisation en cosmétique et en dermatopharmacie des composés de formule I et de leurs sels d'addition non-toxiques, d'une part, et des compositions les renfermant, d'autre part.

10

#### DESCRIPTION DETAILLÉE DE L'INVENTION

Comme indiqué ci-dessus, les composés de formule I sont inclus dans les définitions générales des produits de formule Io, notamment quand  $R = H$  ou alkyle,  $R' = H$ , et Z est alkyle, ou en  
15 dérivent quand  $R'$  est différent de H, et Z est un groupe cycloalkyle.

Les groupes alkyle qui interviennent dans la définition des groupes R,  $R'$  et Z sont des restes hydrocarbonés à chaîne linéaire ou ramifiée. D'une façon générale R et  $R'$  sont des  
20 groupes protecteurs de la fonction OH sous forme éther.

Parmi les groupes Z qui conviennent on peut notamment citer les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle, s.-butyle, t.-butyle, n-pentyle, 2,2-diméthylpropyle, cyclopropyle, cyclopentyle et cyclohexyle.

25 Les composés préférés suivant l'invention comprennent le baméthan [nomenclature systématique : 1-(4-hydroxyphényl)-2-butylaminoéthanol] qui est un composé de formule I où  $OR = 4-OH$ ,  $R' = H$  et Z = n-butyle, d'une part, et ses sels d'addition non-toxiques, notamment le sulfate, d'autre part.

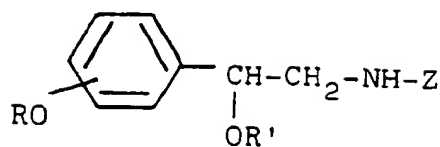
30 Par sels d'addition, on entend ici les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'une base libre de formule I avec un acide minéral ou organique, d'une part, et les sels d'ammonium, d'autre part. Parmi les acides utilisables pour salifier les bases libres de formule I, on peut notamment mentionner les acides  
35 chlorhydrique, bromhydrique, acétique, formique, propionique,

oxalique, fumarique, maléique, succinique, benzoïque, cinnamique, mandélique, citrique, malique, tartrique, aspartique, glutamique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique. Parmi les composés permettant d'obtenir des sels d'ammonium, on peut notamment citer  
5 les halogénures d'alkyle (notamment en  $C_1-C_{10}$ ), d'aryle ou d'aralkyle, en particulier les bromures, chlorures et iodures. D'une manière générale les sels d'addition d'acide sont préférés aux sels d'ammonium.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition  
10 peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques.

En particulier, on peut les obtenir selon l'une quelconque des méthodes décrites dans l'art antérieur précité, notamment US-A-2 585 988, GB-A-1 043 519, FR-A-1 372 742,  
15 FR-B-2 460 668 et GB-A-2 151 612. Les composés de formule I; où R' est alkyle, benzyle ou  $\alpha$ -phénéthyle, peuvent être obtenus par éthérification du groupe OH correspondant avant ou après fixation du groupe NHZ.

De façon nullement limitative on a consigné dans le  
20 tableau I ci-après un certain nombre de composés qui conviennent selon l'invention.

TABLEAU I

| Produit   | OR                 | R'              | Z   |
|-----------|--------------------|-----------------|---|
| Ex 1 (a)  | 4-OH               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| Ex 2 (b)  | 4-OH               | H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  |
| Ex 3 (a)  | 3-OH               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| Ex 4 (c)  | 3-OH               | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   |
| Ex 5 (b)  | 4-OH               | H               | cyclopropyle  |
| Ex 6 (b)  | 4-OCH <sub>3</sub> | H               | cyclohexyle   |
| Ex 7 (d)  | 4-OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| Ex 8 (b)  | 2-OH               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| Ex 9 (b)  | 3-OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| Ex 10 (c) | 4-OH               | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   |

Notes

- (a) sulfate  
 (b) chlorhydrate  
 (c) hémifumarate  
 (d) méthanesulfonate

Suivant l'invention, on préconise une composition thérapeutique utile chez l'homme et l'animal, en particulier chez tout animal à sang chaud, tel que les mammifères, pour la cicatrisation des plaies, qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient pour administration locale physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition non-toxiques, en tant qu'agent cicatrisant.

Suivant l'invention, on préconise également, une composition cosmétique ou dermopharmaceutique utile chez l'homme pour améliorer la texture de la peau, qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient pour administration locale physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition non-toxiques, en tant qu'agent limitant la prolifération des fibroblastes.

Bien entendu, dans chacune de ces compositions thérapeutique, cosmétique ou dermopharmaceutique, l'ingrédient actif, à savoir le composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition non-toxiques, intervient à une dose thérapeutiquement, ou respectivement, cosmétiquement ou dermopharmaceutiquement efficace.

De façon pratique, l'excipient physiologiquement acceptable de la composition thérapeutique ou cosmétique, sera un excipient pour usage local ou topique et comprendra un véhicule liquide aqueux ou huileux ou encore un véhicule du type émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile. Parmi les véhicules qui conviennent on peut mentionner notamment les lotions, pommades et crèmes qui sont susceptibles de contenir d'autres charges galéniquement utiles telles que, en particulier des agents tensioactifs, des conservateurs, des moyens anti-UV et/ou des composés (notamment des sels) minéraux ou organiques pour stabiliser le pH ou pour conférer à ladite composition des propriétés osmotiques hypertoniques.

Avantageusement, la composition thérapeutique cicatrisante renfermera

- (i) 60 à 1200 parties en poids d'une substance cicatrisante choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques, et
- (ii) 0,05 à 35 parties en poids d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés d'ammonium quaternaire, les agents anti-inflammatoires et leurs mélanges.

De préférence, ladite composition renfermera (i) un composé de formule I où l'un de ses sels non-toxiques et (ii) un agent antiinflammatoire, en association, le cas échéant avec (iii) un ammonium quaternaire.

Parmi les composés d'ammonium quaternaires qui conviennent on peut mentionner les halogénures (tels que les bromures et mieux les chlorures) de benzalkonium, cétypyridinium, cétyltriméthylammonium, cétyldiméthyléthylammonium, cétyldiméthyl-(2-hydroxycyclohexyl)ammonium, benzéthonium, méthylbenzéthonium qui sont connus en tant que moyens antiinfectieux ou antiseptiques, d'une part, ou encore en tant que moyens détergents des plaies tels que le chlorure et le bromure de thonzonium, d'autre part. De façon pratique on utilisera un ammonium quaternaire intervenant en tant qu'agent antiseptique, de préférence le chlorure de benzalkonium.

Les agents anti-inflammatoires intervenant dans la composition thérapeutique cicatrisante selon l'invention, sont avantageusement choisis parmi les substances anti-inflammatoires non alcaloïdiques. Convient en particulier les agents anti-inflammatoires administrables par voie locale tels que les anti-inflammatoires stéroïdiens et les anti-inflammatoires dérivés de l'acide anthranilique, à savoir par exemple l'acide niflumique qui répond à la nomenclature systématique d'acide 2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]-3-pyridinecarboxylique.

Selon l'invention on préfère faire appel à un agent anti-inflammatoire permettant d'éviter la rétraction des plaies, par exemple un extrait végétal d'une plante appartenant à la famille des composées. De façon pratique, on préfère plus

particulièrement utiliser comme agent anti-inflammatoire selon l'invention un extrait de Calendula (nomenclature française : "souci"; nomenclature anglaise : "marigold") et mieux la teinture mère de Calendula obtenue selon les indications de la Pharmacopée française, notamment à partir de l'espèce Calendula officinalis.

Suivant le meilleur mode de mise en oeuvre de la composition thérapeutique cicatrisante de l'invention, on préconise une composition qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient pour administration locale physiologiquement acceptable,

(A) 60 à 1200 parties en poids d'une substance cicatrisante choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I, leurs sels d'addition non-toxiques et leurs mélanges,

(B) 10 à 25 parties en poids d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés ammonium quaternaire et leurs mélanges,

(C) 0,05 à 10 parties en poids de teinture de Calendula.

De façon avantageuse, suivant ce meilleur mode, une telle composition renfermera, en tant que moyen cicatrisant (A), le bamethan ou l'un de ses sels d'addition non-toxiques, notamment le sulfate, d'une part, et au moins un sel d'un métal des groupes I, IIa et IIb de la classification périodique suivant une quantité suffisante pour donner une composition hypertonique, d'autre part.

En pratique ladite composition thérapeutique cicatrisante renfermera en outre

(D) 900 à 3000 parties en poids d'un sel alcalin choisi parmi l'ensemble comprenant le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le chlorure de calcium, le sulfate de sodium, le sulfate de potassium, le sulfate de zinc, le sulfate de calcium et leurs mélanges ;

(E) le cas échéant, un moyen antioxydant selon une quantité appropriée ; et/ou

(F) le cas échéant, un moyen mouillant selon une quantité appropriée.

Parmi les moyens antioxydants (E) que l'on peut utiliser selon l'invention, l'on peut mentionner notamment les métabisulfite de métaux alcalin du groupe I de la classification périodique, l'acide ascorbique et ses sels métalliques avec les métaux des groupes I, IIa et IIb de la classification périodique, le sorbitol, les sorbates et gallates obtenus avec lesdits métaux des groupes I, IIa et IIb, et leurs mélanges. Le moyen antioxydant que l'on préfère est constitué par le métabisulfite de sodium, le métabisulfite de potassium, et mieux par l'ascorbate de sodium et l'ascorbate de potassium. On utilisera en général 0,05 à 35 parties en poids de moyen (E).

Parmi les moyens mouillants (F) que l'on peut utiliser selon l'invention, on peut notamment citer les glycols tels que l'éthylèneglycol et le propylèneglycol, les alcanols inférieurs en  $C_1-C_3$ , tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol et l'isopropanol, et leurs mélanges. Le moyen mouillant préféré selon l'invention est constitué par l'éthylèneglycol et mieux le propylèneglycol. Quand le moyen (F) sera utilisé, il interviendra selon une quantité représentant 1 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition, excipient inclu, et mieux une quantité représentant 3 à 15 % en poids.

En bref, la composition cicatrisante renfermera, en association avec un excipient pour administration locale physiologiquement acceptable,

(A) 60 à 1200 parties en poids d'une substance cicatrisante choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I, leurs sels d'addition non-toxiques et leurs mélanges,

(B) 10 à 25 parties en poids d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés ammonium quaternaire et leurs mélanges,

(C) 0,05 à 10 parties en poids de teinture de Calendula,

(D) 900 à 3000 parties en poids d'un sel alcalin choisi parmi l'ensemble comprenant le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le chlorure de calcium, le sulfate de sodium, le

sulfate de potassium, le sulfate de zinc, le sulfate de calcium et leurs mélanges,

(E) le cas échéant un moyen antioxydant, et

(F) le cas échéant, un moyen mouillant.

5           La composition utile en cosmétique ou en dermopharmacie selon l'invention pourra se présenter sous une forme analogue à celle de la composition thérapeutique cicatrisante. En particulier la composition utile en cosmétique et en dermopharmacie pourra être une formulation aqueuse, un gel ou une pommade, comportant  
10 l'ensemble des moyens (A), (B), (C) (D) et le cas échéant (E) et/ou (F); en variante la composition cosmétique comportant le moyen (A) ou l'ensemble des moyens (A), (B), (C), (D) et, le cas échéant (E) et/ou F, pourra en outre comporter un corticostéroïde.

          Selon un autre mode de formulation, on peut prévoir que  
15 le moyen (A) en association essentiellement avec les moyens (C) ou (D) soit logé dans une matrice pelliculaire libérant progressivement le moyen (A) et les éventuels autres moyens (C) et (D) associés; ladite matrice étant susceptible d'être biodégradable. Suivant ce dernier mode de formulation,  
20 l'administration du moyen (A) est réalisée soit au niveau de l'épiderme, soit de façon percutanée ou transdermique.

          Il est important lors du procédé de préparation de la composition selon l'invention, notamment quand elle est aqueuse, d'incorporer un agent tensio-actif non-ionique et mieux un moyen  
25 mouillant (F) pour éviter que le moyen (C) ne se dépose sur la paroi du récipient de préparation et que les moyens (A) et/ou (B) ne précipitent en présence du moyen (D).

          Dans cette optique, on préconise un procédé de préparation d'une composition thérapeutique, cosmétique ou  
30 dermopharmaceutique aqueuse comprenant (i) un composant 1-phényl-2-aminoéthanol de formule I et (ii) de la teinture de Calendula, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on introduit successivement dans de l'eau

1°) la teinture de Calendula en tant que moyen (C),



2°) une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les agents tensio-actifs non-ioniques, les agents mouillants et leurs mélanges,

3°) les moyens (B) et (D), puis

4°) le moyen (A) en association avec un moyen antioxydant.

En variante, on préconise un second procédé qui est préféré selon l'invention et comprend trois étapes pour la préparation de la composition aqueuse, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend

1°) l'obtention d'une première solution par incorporation successive dans de l'eau

- du moyen antioxydant (E),

- du moyen cicatrisant (A),

- du moyen (D), et

- du moyen (C),

2°) l'obtention d'une seconde solution à partir

- du moyen mouillant (F), et

- du moyen (B),

puis

3°) l'introduction de la seconde solution dans la première.

On a constaté tant du point de vue thérapeutique chez l'homme ou l'animal à sang chaud que du point de vue cosmétique et dermatopharmaceutique, que l'utilisation d'un composé de formule I ou de l'un de ses sels d'addition non-toxiques agit favorablement sur deux types de cellules de la peau : les fibroblastes et les kératocytes.

Du point de vue thérapeutique on a observé que les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques ont une action favorable au niveau (i) de la vitesse de cicatrisation, (ii) de l'évolution de la surface des plaies, et/ou (iii) de la régénération du tissu épidermique lors de la cicatrisation, suivant l'interprétation du test de la résistance à la rupture (extensiométrie).

En pratique, on a constaté que la composition renfermant les moyens (A) et (C) et notamment la composition thérapeutique suivant le meilleur mode de mise en oeuvre, qui renferme dans de l'eau les moyens (A), (B), (C), (D) et, le cas échéant, (E) et/ou (F), présentent des propriétés synergétiques conférant les effets favorables précités au niveau (i) de la vitesse de cicatrisation, (ii) de l'évolution de la surface des plaies, et/ou (iii) de la régénération du tissu épidermique lors de la cicatrisation.

Les composés de formule I selon l'invention ont un effet protecteur vis-à-vis de l'extension de la nécrose de la plaie que l'on traite. La kétansérine précitée stimule la prolifération des fibroblastes; les composés de formule I ont une action sur les fibroblastes analogue à celle de ladite kétansérine avec la différence essentielle que, selon l'invention on ralentit la réorganisation du tissu conjonctif sous-jacent en diminuant l'affinité des fibroblastes à tramer le collagène. Par l'expression "tramer le collagène" on entend l'aptitude du collagène à former un réseau dans lequel les filaments linéaires de collagène sont reliés entre eux par une pluralité de ponts pour former une structure similaire à la structure trame/chaîne des textiles.

La résistance (à la rupture) idéale de plaies que l'on recherche selon l'invention est un compromis : il faut que ladite résistance soit suffisante et que la fragilisation des plaies soit minime. Ce compromis est obtenu par l'association composé de formule I/teinture de Calendula qui permet de réduire la diminution de la résistance à la rupture induite par le composé de formule I, grâce à l'apport de teinture de Calendula (voir tableau V), sans augmenter considérablement la fragilisation de la plaie.

Comme les composés de formule I améliorent la vitesse de cicatrisation et l'évolution de la surface des plaies, une faible diminution de la résistance à la rupture desdites plaies, par rapport aux animaux non traités ou aux animaux ne recevant que de l'eau contenant du NaCl, intervient ici de façon paradoxale comme un effet bénéfique au niveau de la régénération du tissu conjonc-

tif sous-jacent du fait de la régularisation de la prolifération naturelle des fibroblastes sans inclusion de collagène susceptible de donner les zones cicatricielles rétractées. En bref, selon l'invention on obtient une peau régénérée lisse, dépourvue de chéloïdes, avec repousse des poils.

Comme indiqué plus haut, la composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon l'invention qui renferme soit le moyen (A) et, le cas échéant, un corticostéroïde, soit les moyens (A), (B), (C), (D), et éventuellement un moyen (E) et/ou (F) et, le cas échéant, un corticostéroïde, présente un effet favorable au niveau de l'épiderme en améliorant la texture de la peau et en limitant la prolifération des fibroblastes. Ceci est un élément important chez l'homme et les animaux (chiens, chevaux, etc...).

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de réalisation de préparations thérapeutiques et de résultats d'essais pharmacologiques. Bien entendu, l'ensemble de ces éléments est donné à titre d'illustration et n'est nullement limitatif. On a consigné dans le tableau II qui suit des exemples de préparations thérapeutiques (également utilisables en cosmétique et en dermopharmacie) qui ont été soumis à des essais de vitesse de cicatrisation, à des mesures d'évolution de la surface des plaies et des essais d'extensiométrie.

Les essais en question ont été effectués par application locale des compositions I-VII [exemples 11-15 selon l'invention et contrôle (A) ainsi qu'un lot contrôle (B) ne recevant aucun produit] sur des plaies normalisées réalisées chez le rat mâle adulte par tonsure du dos au niveau de la colonne vertébrale, application pendant quinze secondes d'une tige métallique creuse ayant un diamètre intérieur de 1 cm et contenant de l'eau portée à l'ébullition au moyen d'une résistance électrique immergée. Chaque plaie ainsi réalisée a été massée pendant 30 secondes avec une quantité quotidienne de 1,5 ml d'eau contenant 0,1 ml environ de préparation à tester.

TABLEAU II

| Exemples<br>(lot)   | Ex 11<br>(I) | Ex 12<br>(II) | Ex 13<br>(III) | Ex 14<br>(IV) | Ex 15<br>(V) | A*<br>(VI) | B**<br>(VII) |
|---|--------------|---------------|----------------|---------------|--------------|------------|--------------|
| Sulfate de baméthan (a)   | 0,12 g       | 0,12 g        | 0,12 g         | 1,2 g         | 1,2 g        | 0          | 0            |
| Chlorure de benzalkonium  | 0,02 g       | 0,02 g        | 0,02 g         | 0,02 g        | 0,02 g       | 0          | 0            |
| Teinture de <u>Calendula</u>  | 0            | 5 ml          | 0,5 ml         | 5 ml          | 0            | 0          | 0            |
| Chlorure de sodium  | 2,6 g        | 2,6 g         | 2,6 g          | 2,6 g         | 2,6 g        | 2,6 g      | 0            |
| Eau Q.S.P.  | 100 ml       | 100 ml        | 100 ml         | 100 ml        | 100 ml       | 100 ml     | 0            |
| <u>Notes</u><br>* premier lot contrôle (VI) recevant la solution A contenant du chlorure de sodium;<br>** deuxième lot contrôle (VII) comprenant les animaux non traités;<br>(a) produit de l'exemple 1 du tableau I ci-dessus. |              |               |                |               |              |            |              |

Dans une première série d'essais, on a apprécié la vitesse de cicatrisation en évaluant le temps moyen de fermeture totale des plaies expérimentales. Les résultats obtenus sont exprimés, d'une part, en pourcentage de la valeur correspondante des plaies non traitées (lot B), et d'autre part, en pourcentage de variation par rapport aux plaies traitées avec la composition B (lot VI). Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau III ci-après.

10

**TABLERAU III****TEMPS MOYEN DE FERMETURE TOTALE DES PLATES**

15

20

25

| Exemple<br>(lot) | Pourcentages par rapport<br>aux plaies non traitées | Pourcentage de varia-<br>tion par rapport au<br>produit A |
|------------------|---|---|
| 11 (I)           | 77  | - 25  |
| 12 (II)          | 89  | - 13  |
| 13 (III)         | 73  | - 28  |
| 14 (IV)          | 91  | - 11  |
| 15 (V)           | 105   | + 3   |
| A (VI)           | 102   | -   |

Les résultats du tableau III montrent que les produits des exemples 11 et 13 améliorent considérablement la vitesse de cicatrisation.

En second lieu pour apprécier l'évolution de la surface des plaies, on a mesuré les aires sous la courbe surface/temps. Les résultats exprimés comme indiqué ci-dessus sont consignés dans le tableau IV ci-après.

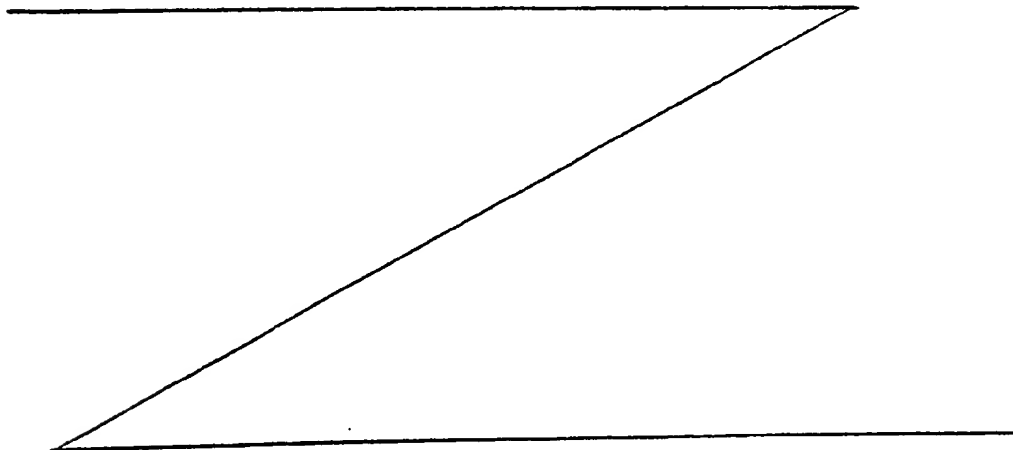
TABLEAU IV

## EVOLUTION DE LA SURFACE DES PLAIES

|    |                  |   |   |
|----|------------------|---|---|
| 5  | Exemple<br>(lot) | Pourcentages par rapport<br>aux plaies non traitées | Pourcentage de varia-<br>tion par rapport au<br>produit A |
| 10 | 11 (I)           | 90  | - 13  |
|    | 12 (II)          | 95  | - 8   |
|    | 13 (III)         | 75  | - 27  |
|    | 14 (IV)          | 94  | - 9   |
|    | 15 (V)           | 90  | - 13  |
| 15 | A (VI)           | 103   | -   |

Les résultats du tableau IV montrent que la composition de l'exemple 13 conduit à une amélioration notable de l'évolution de la surface des plaies.

20 En troisième lieu, on a apprécié la résistance des plaies à la rupture (extensiométrie). Les résultats obtenus qui, sont exprimés comme indiqué ci-dessus, ont été consignés dans le tableau V ci-après.



TABLERAU V

## RESISTANCE DES PLAIES A LA RUPTURE

| Exemple<br>(lot) | Pourcentages par rapport<br>aux plaies non traitées | Pourcentage de varia-<br>tion par rapport au<br>produit A |
|------------------|---|---|
| 11 (I)           | 83  | - 8   |
| 12 (II)          | 79  | - 12  |
| 13 (III)         | 65  | - 28  |
| 14 (IV)          | 57  | - 37  |
| 15 (V)           | 57  | - 37  |
| A (VI)           | 90  | -   |

Les résultats du tableau V montrent que la résistance à la rupture est inversement proportionnelle aux concentrations du sulfate de baméthan. Plus la concentration est forte, plus la résistance à la rupture est faible. On constate notamment que le produit de l'exemple 13 (lot III) présente une résistance à la rupture inférieure aux plaies non traitées alors que la cicatrisation est terminée depuis quatre semaines et plus. Ces résultats relatifs à la résistance à la rupture ou extensiométrie sont en faveur d'une diminution favorable de la prolifération des fibroblastes.

L'ensemble des résultats des tableaux III-V met en évidence que la composition la plus intéressante selon l'invention est celle de l'exemple 13.

A titre de compléments, on a consigné ci-après dans le tableau VI des exemples de compositions selon l'invention obtenues selon le procédé dit en trois étapes comprenant l'obtention d'une première solution, et d'une seconde solution puis l'introduction de la seconde solution dans la première solution.

5

TABLEAU VI

## EXEMPLES COMPLEMENTAIRES

10

| Composants                       | <u>Ex 16</u> | <u>Ex 17</u> |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| (E) Ascorbate de sodium          | 0,02 g       | 0,2 g        |
| (A) Sulfate de baméthan          | 0,12 g       | 1,2 g        |
| (D) NaCl                         | 2,6 g        | 2,6 g        |
| (C) Teinture de <u>Calendula</u> | 5 ml         | 5 ml         |
| (F) Propylèneglycol              | 11 g         | 8 g          |
| (B) Chlorure de benzalkonium     | 0,02 g       | 0,02 g       |
| Eau Q.S.P.                       | 100 ml       | 100 ml       |

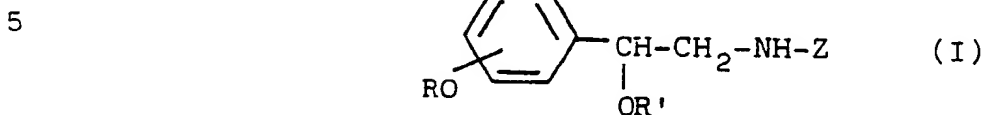
25



REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par

(a) les 1-phényl-2-aminoéthanol de formule



10 dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzyle ou α-phénéthyle,

Z représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, et

15 (b) leurs sels d'addition non-toxiques, pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique humaine et vétérinaire en tant qu'agent cicatrisant administré par voie locale sur une plaie.

2. Utilisation suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la substance cicatrisante est le 1-(4-hydroxyphényl)-2-butyl-aminoéthanol ou l'un de ses sels d'addition non toxiques.

3. Utilisation suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la substance cicatrisante est le sulfate de 1-(4-hydroxyphényl)-2-butylaminoéthanol.

25 4. Composition thérapeutique utile chez l'homme et l'animal, en particulier chez tout animal à sang chaud, tel que les mammifères, pour la cicatrisation des plaies, qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient pour administration locale physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition non-toxiques, en tant qu'agent cicatrisant.

30 5. Composition thérapeutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle renferme

- (i) 60 à 1200 parties en poids d'une substance cicatrisante choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques, et
- 5 (ii) 0,05 à 35 parties en poids d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés d'ammonium quaternaire, les agents anti-inflammatoires et leurs mélanges.
6. Composition suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle renferme
- 10 (i) 60 à 1200 parties en poids d'une substance cicatrisante choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques, et
- (ii) 0,05 à 10 parties en poids de teinture de Calendula en tant que substance antiinflammatoire.
- 15 7. Composition thérapeutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient pour administration locale physiologiquement acceptable,
- (A) 60 à 1200 parties en poids d'une substance cicatrisante choisie parmi l'ensemble constitué par les composés
- 20 de formule I, leurs sels d'addition non-toxiques et leurs mélanges,
- (B) 10 à 25 parties en poids d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés ammonium quaternaire et leurs mélanges,
- 25 (C) 0,05 à 10 parties en poids de teinture de Calendula.
8. Composition thérapeutique suivant la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre
- (D) 2000 à 3000 parties en poids d'un sel alcalin choisi notamment parmi l'ensemble comprenant le chlorure de sodium, le
- 30 chlorure de potassium, le chlorure de calcium, le sulfate de sodium, le sulfate de potassium, le sulfate de zinc, le sulfate de calcium et leurs mélanges.
9. Composition thérapeutique suivant l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisée en ce qu'elle renferme en

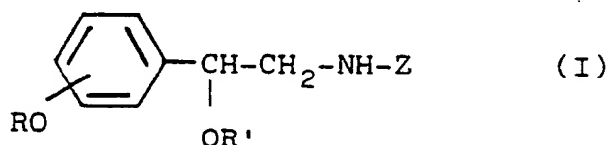
autre

(E) un moyen antioxydant, et/ou

(F) un moyen mouillant.

10. Utilisation en cosmétique ou dermopharmacie d'un dérivé  
5 de 1-phényl-2-aminoéthanol, caractérisée en ce que le moyen cosmétique ou dermopharmaceutique améliorant la texture de la peau en limitant la prolifération des fibroblastes est choisi parmi l'ensemble constitué par

10 (a) les 1-phényl-2-aminoéthanol de formule



15

20 dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benzyle ou α-phénéthyle,

Z représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, et

(b) leurs sels d'addition non-toxiques.

- 25 11. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique utile chez l'homme pour améliorer la texture de la peau, qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient pour administration locale physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition non-toxiques,  
30 en tant qu'agent limitant la prolifération des fibroblastes.

12. Procédé de préparation d'une composition thérapeutique, cosmétique ou dermopharmaceutique aqueuse comprenant (i) un composant 1-phényl-2-aminoéthanol de formule I selon la revendication 1, et (ii) de la teinture de Calendula, ledit procédé étant  
35 caractérisé en ce que l'on introduit successivement dans de l'eau

- 1°) la teinture de Calendula en tant que moyen (C),  
2°) une substance choisie parmi l'ensemble constitué par  
les agents tensio-actifs non-ioniques, les agents  
mouillants et leurs mélanges,  
5 3°) les moyens (B) et (D), puis  
4°) le moyen (A) en association avec un moyen antioxy-  
dant.

13. Procédé pour la préparation d'une composition  
thérapeutique, cosmétique ou dermopharmaceutique aqueuse  
10 comprenant (i) un composant 1-phényl-2-aminoéthanol de formule I,  
selon la revendication 1, et (ii) de la teinture de Calendula,  
ledit procédé, qui comprend trois étapes, étant caractérisé en ce  
qu'il comprend

- 1°) l'obtention d'une première solution par incorpora-  
15 tion successive dans de l'eau  
- du moyen antioxydant (E),  
- du moyen cicatrisant (A),  
- du moyen (D), et  
- du moyen (C),  
20 2°) l'obtention d'une seconde solution à partir  
- du moyen mouillant (F), et  
- du moyen (B),  
puis  
3°) l'introduction de la seconde solution dans la  
25 première.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 90/00445

| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC<br>Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 K 31/135, A 61 K 35/78, A 61 K 7/48   |   |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
|---|---|-------------------------------------|---|--|-------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------|------------------------|---|-----------|
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b><br><div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.<sup>5</sup></td> <td style="padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>   |   |                                     | Classification System                                     | Classification Symbols   | Int.Cl. <sup>5</sup>                | A 61 K                      |  |                                 |                        |   |           |
| Classification System   | Classification Symbols  |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| Int.Cl. <sup>5</sup>  | A 61 K  |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Category <sup>9</sup></th> <th style="width: 70%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">           Experientia, volume 23, No. 1,<br/>           15 January 1967,<br/>           W.R. Klemm et al.: "Enhanced healing<br/>           of skin wounds in dogs with systemically<br/>           and locally administered drugs",<br/>           pages 55-57<br/>           see the whole article<br/>           --         </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4,10,11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">           Zdravoochranie Beloruss, volume 29, No. 5,<br/>           1983,<br/>           V.N. Kaplin: "The effect of guanethidine<br/>           and some adrenomimetics on wounds<br/>           healing in experiment", pages 36-39<br/>           voir abstract; page 39<br/>           --<br/> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">./.</div> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4,10,11</td> </tr> </table> |   |                                     | Category <sup>9</sup>                                     | Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup> | Relevant to Claim No. <sup>13</sup> | X                           | Experientia, volume 23, No. 1,<br>15 January 1967,<br>W.R. Klemm et al.: "Enhanced healing<br>of skin wounds in dogs with systemically<br>and locally administered drugs",<br>pages 55-57<br>see the whole article<br>-- | 1-4,10,11                       | X                      | Zdravoochranie Beloruss, volume 29, No. 5,<br>1983,<br>V.N. Kaplin: "The effect of guanethidine<br>and some adrenomimetics on wounds<br>healing in experiment", pages 36-39<br>voir abstract; page 39<br>--<br><div style="text-align: center; margin-top: 20px;">./.</div> | 1-4,10,11 |
| Category <sup>9</sup>   | Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>  | Relevant to Claim No. <sup>13</sup> |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| X   | Experientia, volume 23, No. 1,<br>15 January 1967,<br>W.R. Klemm et al.: "Enhanced healing<br>of skin wounds in dogs with systemically<br>and locally administered drugs",<br>pages 55-57<br>see the whole article<br>--  | 1-4,10,11                           |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| X   | Zdravoochranie Beloruss, volume 29, No. 5,<br>1983,<br>V.N. Kaplin: "The effect of guanethidine<br>and some adrenomimetics on wounds<br>healing in experiment", pages 36-39<br>voir abstract; page 39<br>--<br><div style="text-align: center; margin-top: 20px;">./.</div> | 1-4,10,11                           |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>  |   |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| <b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">21 November 1990 (21.11.90)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">06 December 1990 (06.12.90)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">European Patent Office</td> <td></td> </tr> </table>   |   |                                     | Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report  | 21 November 1990 (21.11.90)         | 06 December 1990 (06.12.90) | International Searching Authority  | Signature of Authorized Officer | European Patent Office |   |           |
| Date of the Actual Completion of the International Search   | Date of Mailing of this International Search Report   |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| 21 November 1990 (21.11.90)   | 06 December 1990 (06.12.90)   |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| International Searching Authority   | Signature of Authorized Officer   |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |
| European Patent Office  |   |                                     |   |  |                                     |                             |  |                                 |                        |   |           |

| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET) |   |                      |
|--|---|----------------------|
| Category *   | Reason of Document, with citation, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to Claim No |
| X  | J. Fr. Ophtamol., volume 5, No 8-9, 1982, Messon, (Paris, FR),<br>J. Julien et al.: "Etude comparée de l'activité antifongique in vitro de quelques ammoniums quaternaires utilisés en ophtalmologie", pages 531-534,<br>see abstract; page 531; page 532, left hand column (formula relating to an ophthalmic preparation; page 533, table III | 5                    |
| A  | --  | 7-9, 12, 13          |
| X  | WO, A, 85/04589 (A. SUNSHINE)<br>24 October 1985<br>see claims 1, 2, 8, 15  | 5                    |
| A  | EP, A, 0158090 (ISMAIL) 16 October 1985<br>see claims 1, 2, 3, 10, 18, 19;<br>page 6, lines 7-25  | 5-9, 12, 13          |
| X  | US, A, 4285967 (GABERNICK) 25 August 1981<br>see the whole document   | 10, 11               |
| A  | --  | 1-4                  |
| X  | Chemical Abstracts, volume 107, No. 18, 2 November 1987, (Columbus, Ohio, US)<br>see page 461, abstract No 161398d<br>& JP, A, 62126105 (KANEBO, LTD)<br>8 June 1987  | 10, 11               |
| A  | --  | 1-4                  |
| X  | Chemical Abstracts, volume 73, 1970, (Columbus, Ohio, US),<br>T. Hagen: "Cosmetics with vascular activity"<br>see page 206, abstract No. 33837p<br>& J. Soc. Cosmet. Chem. 1970, 21(5), 229-311   | 10, 11               |
| A  | J. Cell. Physiol., volume 86, 1975,<br>R.A. Harper et al.: "Effect of pharmacological agents on human keratinocyte mitosis in vitro. II. Inhibition by catecholamines", pages 293-300<br>see abstract ; page 295, table 2   | 1-11                 |

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

|   |  |     |
|---|--|-----|
| A | Acta Physiologica et Pharmacologica<br>Bulgarica, volume 8, No. 4, 1982<br>E. Kloucek-Popova et al.: "Influence<br>of the physiological regeneration and<br>epithelization using fractions isolated<br>from calendula of ficinalis", pages<br>63-67<br>see page 63 | 5-9 |
|---|--|-----|

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE : complete

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers ..... because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim numbers .....\* because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

\* Claims having been incompletely searched:

5, 7, 8, 9, 12, 13

The terms "les composés d'ammonium quaternaire", "les agents anti-inflammatoires" (rev.5), "un moyen antioxydant", "un moyen mouillant" (rev.9) do not define clearly enough the object of the request protection. See Art. 6.

3. ☐ Claim numbers ..... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING :

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. claims 1-4
2. claims 5-9, 12-13
3. claims 10, 11

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the international Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

☒ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9000445  
SA 38402

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 03/12/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A- 8504589                             | 24-10-85            | US-A- 4552899              | 12-11-85            |
|   |                     | AU-B- 589554               | 19-10-89            |
|   |                     | AU-A- 4120085              | 01-11-85            |
|   |                     | CA-A- 1258430              | 15-08-89            |
|   |                     | EP-A- 0180597              | 14-05-86            |
|   |                     | JP-T- 61501913             | 04-09-86            |
|   |                     | US-A- 4749697              | 07-06-88            |
|   |                     | US-A- 4839354              | 13-06-89            |
|   |                     | US-A- 4749722              | 07-06-88            |
|   |                     | US-A- 4749711              | 07-06-88            |
|   |                     | US-A- 4749723              | 07-06-88            |
|   |                     | US-A- 4749720              | 07-06-88            |
|   |                     | US-A- 4749721              | 07-06-88            |
|   |                     | US-A- 4783465              | 08-11-88            |
|   |                     | US-A- 4920149              | 24-04-90            |
|   |                     | US-A- 4840962              | 20-06-89            |
|   |                     | US-A- 4871733              | 03-10-89            |
|   |                     | US-A- 4619934              | 28-10-86            |
|   |                     | US-A- 4738966              | 19-04-88            |
| EP-A- 0158090                             | 16-10-85            | DE-A- 3410641              | 24-10-85            |
|   |                     | DE-A- 3441711              | 15-05-86            |
|   |                     | DE-A- 3504695              | 14-08-86            |
|   |                     | CA-A- 1257200              | 11-07-89            |
|   |                     | DE-A- 3507791              | 26-09-85            |
|   |                     | DE-A- 3522572              | 02-01-87            |
|   |                     | EP-A- 0343694              | 29-11-89            |
|   |                     | US-A- 4938960              | 03-07-90            |
|   |                     | JP-A- 61040210             | 26-02-86            |
| US-A- 4285967                             | 25-08-81            | None                       |                     |

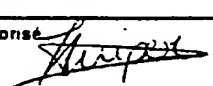
EPO FORM 1079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00445

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>   |  |  |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  |  |  |
| CIB <sup>5</sup> : A 61 K 31/135, A 61 K 35/78, A 61 K 7/48  |  |  |
| <b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>  |  |  |
| Documentation minimale consultée <sup>8</sup>  |  |  |
| Système de classification  | Symboles de classification   |  |
| CIB <sup>5</sup>   | A 61 K   |  |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>  |  |  |
|  |  |  |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>  |  |  |
| Catégorie <sup>*</sup>   | Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>  | N° des revendications visées <sup>13</sup> |
| X  | Experientia, volume 23, no. 1, 15 janvier 1967, W.R. Klemm et al.: "Enhanced healing of skin wounds in dogs with systemically and locally administered drugs", pages 55-57<br>voir l'article en entier | 1-4, 10, 11                                |
| X  | Zdravoochranie Beloruss, volume 29, no. 5, 1983, V.N. Kaplin: "The effect of guanethidine and some adrenomimetics on wounds healing in experiment", pages 36-39<br>voir résumé; page 39                | 1-4, 10, 11                                |
| . / .  |  |  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« I » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |  |  |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>   |  |  |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale   |  |
| 21 novembre 1990   | 06 DEC 1990  |  |
| Administration chargée de la recherche internationale<br>OFFICE EUROPEEN DES BREVETS   | Signature du fonctionnaire autorisé<br>Mme N. KUIPER    |  |

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Janvier 1985)

| III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS<br>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE) |   |                              |
|--|---|------------------------------|
| Catégorie *  | Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents   | N° des revendications visées |
| X  | J. Fr. Ophtamol., volume 5, nos. 8-9, 1982, Messon, (Paris, FR),<br>J. Julien et al.: "Etude comparée de l'activité antifongique in vitro de quelques ammoniums quaternaires utilisés en ophtalmologie", pages 531-534<br>voir résumé; page 531; page 532, colonne de droite (formule d'une préparation ophtalmique); page 533, tableau III | 5                            |
| A  | --  | 7-9, 12, 13                  |
| X  | WO, A, 85/04589 (A. SUNSHINE)<br>24 octobre 1985<br>voir revendications 1, 2, 8, 15   | 5                            |
| A  | --  |                              |
| A  | EP, A, 0158090 (ISMAIL) 16 octobre 1985<br>voir revendications 1, 2, 8, 10, 18, 19; page 6, lignes 7-25   | 5-9, 12, 13                  |
| X  | --  |                              |
| X  | US, A, 4285967 (GABERNICK) 25 août 1981<br>voir le document en entier   | 10, 11                       |
| A  | --  | 1-4                          |
| X  | --  |                              |
| X  | Chemical Abstracts, volume 107, no. 18, 2 novembre 1987, (Columbus, Ohio, US)<br>voir page 461, résumé no. 161398d<br>& JP, A, 62126105 (KANEBO, LTD)<br>8 juin 1987  | 10, 11                       |
| A  | --  | 1-4                          |
| X  | --  |                              |
| X  | Chemical Abstracts, volume 73, 1970, (Columbus, Ohio, US),<br>T. Hagen: "Cosmetics with vascular activity"<br>voir page 206, résumé no. 33837p<br>& J. Soc. Cosmet. Chem. 1970, 21(5), 229-311  | 10, 11                       |
| A  | --  |                              |
| A  | J. Cell. Physiol., volume 86, 1975,<br>R.A. Harper et al.: "Effect of pharmacological agents on human keratinocyte mitosis in vitro. II. Inhibition by catecholamines", pages 293-300<br>voir résumé; page 295, tableau 2   | 1-11                         |
|  | --  |                              |

./.

## SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDICQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

|   |   |     |
|---|---|-----|
| A | Acta Physiologica et Pharmacologica<br>Bulgarica, volume 8, no. 4, 1982<br>E. Kloucek-Popova et al.: "Influence<br>of the physiological regeneration and<br>epithelization using fractions isolated<br>from calendula of ficinalis", pages<br>63-67<br>voir page 63 | 5-9 |
|---|---|-----|

-----

## V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE Complète

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications numéros..... se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:
  
2. ☒ Les revendications numéros.....\* se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:  
 \* Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:  
 5,7,8,9,12,13  
 Les termes "les composés d'ammonium quaternaire", "les agents anti-inflammatoires" (rev. 5), "un moyen antioxydant", "un moyen mouillant" (rev. 9) ne définissent pas suffisamment clairement l'objet de la protection demandée. Voir Art. 6.
  
3. ☐ Les revendications numéros..... sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et à la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.

## VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION 2

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

1. Revendications 1-4
2. Revendications 5-9,12-13
3. Revendications 10,11

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:
  
3. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:
  
4. ☐ Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

- ☒ Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.
- ☐ Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9000445

SA 38402

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03/12/90  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO-A- 8504589                                   | 24-10-85               | US-A- 4552899                           | 12-11-85               |
|   |                        | AU-B- 589554                            | 19-10-89               |
|   |                        | AU-A- 4120085                           | 01-11-85               |
|   |                        | CA-A- 1258430                           | 15-08-89               |
|   |                        | EP-A- 0180597                           | 14-05-86               |
|   |                        | JP-T- 61501913                          | 04-09-86               |
|   |                        | US-A- 4749697                           | 07-06-88               |
|   |                        | US-A- 4839354                           | 13-06-89               |
|   |                        | US-A- 4749722                           | 07-06-88               |
|   |                        | US-A- 4749711                           | 07-06-88               |
|   |                        | US-A- 4749723                           | 07-06-88               |
|   |                        | US-A- 4749720                           | 07-06-88               |
|   |                        | US-A- 4749721                           | 07-06-88               |
|   |                        | US-A- 4783465                           | 08-11-88               |
|   |                        | US-A- 4920149                           | 24-04-90               |
|   |                        | US-A- 4840962                           | 20-06-89               |
|   |                        | US-A- 4871733                           | 03-10-89               |
|   |                        | US-A- 4619934                           | 28-10-86               |
|   |                        | US-A- 4738966                           | 19-04-88               |
| EP-A- 0158090                                   | 16-10-85               | DE-A- 3410641                           | 24-10-85               |
|   |                        | DE-A- 3441711                           | 15-05-86               |
|   |                        | DE-A- 3504695                           | 14-08-86               |
|   |                        | CA-A- 1257200                           | 11-07-89               |
|   |                        | DE-A- 3507791                           | 26-09-85               |
|   |                        | DE-A- 3522572                           | 02-01-87               |
|   |                        | EP-A- 0343694                           | 29-11-89               |
|   |                        | US-A- 4938960                           | 03-07-90               |
|   |                        | JP-A- 61040210                          | 26-02-86               |
| US-A- 4285967                                   | 25-08-81               | Aucun                                   |                        |

RPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82